ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201802.00668v1

FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性受损及失代偿进程中的作用*

冯琳晶 [1]，于洋 [1]，杜红伟 [1,2**]

（1 吉林大学基础医学院 长春 130021 2 吉林大学第一医院 长春 130021）

摘要 众所周知，葡萄糖及脂肪酸是胰岛β细胞的关键代谢底物，葡萄糖刺激胰岛β细胞分泌胰岛素是维持机体血糖稳态平衡的关键。胰岛素抵抗发生时，β细胞对能量代谢底物的选择失调，加速胰岛β细胞由代偿到胰岛β细胞失代偿的进程，是肥胖胰岛素抵抗最终发展为 2 型糖尿病的始动因素。核转录因子 FoxO1 属于 Fox 家族成员，在胰腺内广泛表达，在β细胞的代谢，发育，增殖过程中发挥着重要的调节作用。鉴于 FoxO1 在维持胰岛β细胞功能中的关键作用，现着重对 FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性受损及失代偿过程发生中的作用调节进行阐述。为其作为调控胰岛β细胞功能的关键靶点提供参考。

关键词 胰岛β细胞；FoxO1；代谢灵活性；失代偿；肥胖；2 型糖尿病

中图分类号 R967

近年来，糖尿病患病率呈迅速上升趋势，肥胖是糖尿病发病相关的重要危险因素之一。胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗为糖尿病的两大发病机制，而糖脂代谢异常是其中的重要环节。随着肥胖进程加重，胰岛β细胞对糖及脂质的利用平衡被打破，代谢灵活性失衡，表现为基础胰岛素水平增加，而β细胞针对葡萄糖刺激而产生胰岛素的敏感性却下降，进而导致胰岛素分泌不足，逐渐步入失代偿阶段[1]。而胰岛β细胞由胰岛素分泌代偿到失代偿的转变，则会加速肥胖到 2 型糖尿病的病程，这是肥胖胰岛素抵抗最终发展为 2 型糖尿病的关键因素之一[2]。转录因子叉头框架蛋白 O 1（forkhead box O1, FoxO1）为叉头框架蛋白 FoxO 家族的一员，越来越多的研究表明 FoxO1 在能量代谢方面发挥着重要的调节作用。在重体型（HWS）鸡的骨骼肌和脂肪组织中出现代谢灵活性受损，同时伴有高水平的 FoxO1 和丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4,PDK4)的

*国家自然科学基金项目（81503122）；吉林省科技发展计划基础研究计划自然科学基金项目（20150101156JC）（National Natural Science Foundation of China, 81503122; Jilin science and technology development plan basic research plan Natural Science Foundation Project, 20150101156JC）。

**通讯作者，电子信箱：dhw_101@126.com

mRNA 表达，暗示 FoxO1 和 PDK4 的协同作用参与了代谢灵活性受损的过程[3]。在小鼠心肌细胞中，FoxO1 参与了代谢重编程网络[4]，荧光报告素酶结果表明 PDK4 基因是 FoxO1 的下游靶点，而 PDK4 编码的蛋白丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 4,PDHK4)可以调节 PDH 磷酸化活性进而影响葡萄糖氧化进程[5]。大量文献表明，FoxO1 在胰岛β细胞中呈现高表达，同时调节胰岛β细胞增殖、分化、代谢、凋亡等多种生理过程[6]。胰岛β细胞作为机体重要的内分泌器官在调节血糖稳态过程中扮演着重要角色， 阐明 FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性失衡中的主要作用，探究β细胞由代偿步入失代偿的发生过程，对于缓解甚至阻止肥胖胰岛素抵抗发展为 2 型糖尿病具有重要意义。

1 FoxO1 结构及转录活性调节

转录因子叉头框架蛋白 O（FoxO）为叉头框架蛋白家族（forkhead transcription factors family, Fox）的一个亚族，参与着多种细胞进程。FoxO 家族一共由四个同源基因组成，分别为 FoxO1（FKHR），FoxO3a（FKHRL1），FoxO4（AFX1）以及 FoxO6[7]。其中，FoxO1 作为最早被发现的成员，其主要的功能结构域如下：典型的 forkhead 区域由三个α螺旋和 2 个翼状大环结构组成，主要识别结合 DNA 的区域；C-末端的 DNA 结构域具有核定位信号肽及核输出序列，使 FoxO1 可以穿梭于核质之间；富含脯氨酸和酸性丝/苏氨酸的转录活性结构域以及富含丙氨酸的转录抑制域，调控靶蛋白的转录过程[8]。众所周知，FoxO1 的转录因子活性需要在细胞核中与靶基因结合为前提，当其与其他蛋白结合被转移至细胞核外则无法发挥其正常功能。FoxO1 这种核定位特征主要受三种共价修饰调节：1）磷酸化修饰：FoxO1 可被多种蛋白激酶磷酸化，从而修饰 FoxO1 的不同位点，改变它们的亚细胞定位、DNA 结合亲和力和转录活性。Akt 磷酸化 FoxO1 的 Ser256 位点可以向带正电荷的 DNA 结合结构域中引入负电荷，从而抑制 FoxO1 与 DNA 的结合。胰岛素及胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)可以通过 PI3K/Akt 信号通路使 FoxO1 磷酸化，使其外排至胞浆，与分子伴侣 14-3-3 相互作用阻止其返回核中[9]。2）乙酰化修饰：FoxO1 的乙酰化/去乙酰化过程受组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰转移酶调控。目前已经报道了乙酰化 FoxO1 的 K222, K245, K248, K262, K265, K274 以及 K294 位点可以降低其与 DNA 的结合及转录活性，同时可以增强其对于 Akt 磷酸化的敏感性[10]。 而沉默信息调节因

chinaXiv:201802.00668v1

子(Sirtuin, Sirt)家族如 Sirt6 则可以催化 FoxO1 去乙酰化，从而增强 FoxO1 的转录活性[11]。3）泛素化修饰：泛素连接酶细胞 S 期激酶相关蛋白 2（S-phase kinase associated protein 2,Skp2）可以识别 FoxO1 的 Ser256 位点并催化其泛素化，进而被蛋白酶体水解[12]。综上所述，FoxO1 作为核转录因子通过调节下游靶基因的表达，结合以上几种不同调节修饰的机制，进而发挥转录活性作用。

2 FoxO1 与胰岛β细胞代谢灵活性受损

2.1 FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性受损中的作用

胰岛β细胞最重要的功能，是受到葡萄糖刺激后分泌胰岛素来维持机体血糖稳态。正常胰岛β细胞具有根据能量底物的可用性调整线粒体代谢原料的能力，这一概念称为"胰岛β细胞代谢灵活性"[13]。在生理条件下，胰岛β细胞主要以葡萄糖供能为主，脂质氧化供能为辅，维持β细胞中葡萄糖和脂肪氧化的平衡是维持胰岛β细胞功能的关键。在禁食期间，脂肪酸氧化使β细胞可以维持分泌基础胰岛素；而餐后血糖升高促使线粒体葡萄糖氧化，产生 ATP，促进胰岛素快速时相分泌[14]。这种能量代谢底物的灵活应用体现了胰岛β细胞代谢的灵活性。当胰岛素抵抗开始发生后，β细胞代谢灵活性首先出现异常，主要表现在 2 型糖尿病早期葡萄糖刺激的胰岛素分泌（glucose-stimulate insulin secretion，GSIS）功能受损，此时β细胞失去了为线粒体选择合适能量代谢底物的能力[13,15]。虽然胰岛素水平仍高于正常人群，但胰岛β细胞已丧失对葡萄糖刺激的敏感性，胰岛β细胞线粒体代谢底物由葡萄糖氧化转为脂质氧化，导致线粒体代谢产物堆积。随着病程的发展，胰岛素分泌将由对葡萄糖刺激不敏感，发展到胰岛β细胞受损，最终导致胰岛β细胞损伤。有研究表明，FoxO1 承担着代谢信号到达细胞核的中继功能，使细胞代谢灵活性增加，即细胞根据可利用能量代谢底物的选择能力增加[16,17]。实验研究表明，在肥胖的早期阶段即代偿期，FoxO1 被激活，保持血糖和血脂的平衡，提供酰基辅酶 A 作为线粒体氧化的底物，从而保护线粒体基质的生理平衡，并防止β细胞过度做工[18]。但随着病程的进展，FoxO1 表达降低，β细胞将葡萄糖氧化驱动产能转变为脂质氧化产能维持胰岛细胞的分泌功能，此时即使增加葡萄糖水平，胰岛β细胞能量代谢始终以脂质氧化为主，对葡萄糖的敏感性下降，葡萄糖刺激胰岛素分泌减少。因此，调控 FoxO1 对于调节胰岛β细胞代谢灵活性，平衡其对能量代谢底物的选择，减缓胰岛素抵抗进程具有重要意义。

2.2 FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性中的调控机制

chinaXiv:201802.00668v1

chinaXiv:201802.00668v1

线粒体膜转运体基因 SLC25 家族是线粒体能量代谢底物主要转运蛋白，对线粒体能量代谢底物的选择具有重要的调控作用。研究证实，FoxO1 主要通过影响线粒体膜转运体(mitochondrial carrier)的表达来调控线粒体糖脂氧化平衡[19,20]。目前有 10 种 SLC25 家族蛋白被证实在胰岛组织中表达，其中肉毒碱/乙酰肉毒碱载体（carnitine/acylcarnitine carriers，CAC）与脂肪酸氧化直接相关[20]。细胞浆中线粒体外膜肉毒碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase-1， CPT-1)将乙酰辅酶 A（acyl-CoA）的乙酰基与肉碱相连，合成的酰基肉碱被 CAC 导入线粒体基质与肉碱交换，线粒体内膜上的线粒体外膜肉毒碱棕榈酰转移酶 2 (carnitine palmitoyltransferase-2，CPT-2)将酰基肉碱上的酰基与线粒体内的 CoA 相连，在线粒体内生产的乙酰辅酶 A 进入β氧化产能[21]。Kim-Muller et al 2014 年发表于 Cell metabolism 和 2016 年发表于 JBC 的两个研究均证实，特异性胰岛 FoxO1 过表达小鼠胰岛组织脂质氧化被抑制，RNA 测序发现脂质氧化相关基因如过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receptor α，PPARα)、CPT-1、CPT-2 及 CAC 均表达下调，同时发现特异性胰岛 FoxO1 过表达小鼠胰岛组织葡萄糖氧化增加，RNA 测序结果显示发现，特异性胰岛 FoxO1 过表达小鼠上调碳水化合物反应元件结合因子（carbohydrate response element binding factor，ChREBP）及其下游靶基因醛缩酶 B （aldolase B，AldoB)表达增加，而生理条件下 AldoB 受到脂质氧化占优势时的上调基因 *PPARα*抑制[19,22]。因此，FoxO1 通过调节葡萄糖氧化相关基因及脂质氧化相关基因的表达，进而影响胰岛β细胞对于能量代谢底物的选择，对代谢灵活性改变具有重要意义。

3.FoxO1 与 胰岛β细胞失代偿

3.1 FoxO1 在胰岛β细胞代偿到失代偿进程中的作用

在大多数情况下，肥胖并不会直接导致糖尿病，这是因为胰岛β细胞具有一定的功能性代偿机制，如肥胖个体外周胰岛素抵抗的发生可以刺激β细胞数量增长至正常数量的 1.5 倍。从肥胖状态发展到 2 糖尿病的过程中，胰岛 β 细胞所发生的变化由四个阶段组成：胰岛β细胞功能代偿期，胰岛β细胞功能轻度失代偿期，胰岛β细胞功能重度失代偿期，胰岛β细胞功能完全失代偿期[23]。在肥胖早期，胰腺通过包括对β细胞大小、数量和功能的调整，增加合成分泌的胰岛素等代偿性机制，以克服胰岛素抵抗重新平衡机体的血糖稳态[24]。然而长期处于代偿期会加

重胰岛β细胞的负担，进而导致尽管胰岛β细胞已经超负荷合成分泌胰岛素，仍然无法使血糖值恢复至正常水平，此时的胰岛β细胞将步入失代偿期，对高浓度葡萄糖信号反应不敏感，同时具有合成分泌胰岛素能力的有效胰岛β细胞数目减少，造成胰岛β细胞功能紊乱衰竭。在此期间，当β细胞发生代谢灵活性失调时，则会加速胰岛β细胞由代偿到失代偿的过程，二者同时发生并加速彼此进程，这是推动肥胖胰岛素抵抗最终发展为 2 型糖尿病的关键[25]。如前文所述，FoxO1 在胰岛β细胞代谢灵活性受损中起到了关键的作用，同时 FoxO1 也借由不同的表达水平以及多种活性修饰调节形式，参与了胰岛β细胞由代偿期步入失代偿期的过程。当小鼠短期给予高脂饮食导致肥胖早期胰岛β细胞处于代偿期时，胰岛β细胞中的 FoxO1 活性被上调；与同时期肥胖晚期小鼠相比，高脂饲养 FoxO1 转基因小鼠的胰岛体积并未减小，同时有效β细胞数目也维持在正常水平；β细胞特异 FoxO1 转基因小鼠的葡萄糖代谢水平较野生型相比有所改善[26]。在 db/db 小鼠中基因敲除 FoxO1 后，出现了严重的葡萄糖不耐受，电镜观察发现胰岛β细胞中胰岛素颗粒明显减少[27]。可见 FoxO1 作为β细胞功能及代谢的关键调控蛋白，在β细胞代偿和/或衰竭方面有潜在的核心作用。

3.2 FoxO1 在胰岛β细胞代偿到失代偿进程中相关调控机制

3.2.1 FoxO1 与 PPARγ

大量研究表明，过氧化物酶体增殖物激活γ受体（peroxisome proliferator activated receptor γ，PPARγ)参与调节肥胖胰岛素抵抗至 2 型糖尿病过程中多种组织的糖脂代谢变化。生物信息学预测及染色质免疫共沉淀技术检测表明，FoxO1 可以结合在 *PPARγ*基因的启动子位点-825 至-831 区段 （GTAAACA）从而抑制其转录活性[28,29]。相比于野生型小鼠，在 FoxO1 单倍敲除小鼠模型中，胰岛β细胞中的 PPARγ及其靶基因的表达均明显上调，同时伴随胰岛β细胞功能代偿性增加,而在胰岛β细胞处于失代偿期的糖尿病小鼠动物模型中，PPARγ及靶基因的表达则明显降低[29]。目前研究报道，FoxO1/PPARγ参与胰岛β细胞的保护作用机制主要体现在：当 FoxO1 表达下调后，被其抑制的 *PPARγ*基因表达上调，进而能够上调丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase，PC) 表达及活性，PC 催化线粒体丙酮酸转化为苹果酸，在细胞中 PC 高表达使 50%的丙酮酸羧化进入胰岛素分泌的补充途径[30]。已有研究显示，在 2 型糖尿病患者及啮齿类动物胰岛组织中 PC 表

chinaXiv:201802.00668v1

达明显降低[31]，揭示了PC的上调是胰岛β细胞维持代偿的关键。另一方面，PPARγ可以上调细胞钙离子稳态关键钙泵—内质网 Ca^{2+}-ATP 酶(sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase， SERCA)的表达，其中胰岛β细胞以SERCA2b亚型为主，保持内质网钙离子处于高水平，维持葡萄糖刺激胰岛素分泌前后的细胞浆内钙离子稳态[32]，在胰岛素释放与内质网功能相互作用的中心环节中发挥作用。PPARγ能够直接作用在 *SERCA2* 基因259bp区域，上调SERCA2的表达，发挥控制胰岛β细胞钙依赖的胰岛素释放同时抑制内质网应激的病理改变，维持胰岛β细胞代偿作用[33]。以上研究表明，FoxO1/PPARγ参与调控β内质网稳定，线粒体能量代谢以及胰岛素释放等环节，提示FoxO1/PPARγ是调控β细胞处于代偿或衰竭阶段的关键因素。

3.2.2 FoxO1 与 PDX1

研究表明，FoxO1可以与FoxA2在细胞核内竞争结合在胰腺/十二指肠同源盒蛋白1（pancreas/duodenum homeobox protein 1, PDX1）基因的启动子上游抑制其转录过程。而PDX1是胰岛β细胞分化成熟及存活的重要调控因子，PDX-1通过增加胰岛β细胞数目及体积，使胰岛β细胞能够适应为了应对胰岛素抵抗而产生的胰岛素代偿性分泌增加的需求[34] 。FoxO1可以抑制剂其转录活性从而抑制β细胞的增殖。PDX1又被称为胰岛素启动因子1（insulin promoter factor 1），可以与神经源性分化因子1 (Neurogenic differentiation factor1, NEUROD1)结合形成转录激活复合物元件结合在胰岛素基因启动子上促进胰岛素转录。在成熟的β细胞中，PDX 1的缺失和减少导致葡萄糖不耐受，提示PDX1在维持β细胞功能中起着关键作用[35]。INS-1细胞长期暴露于高浓度葡萄糖下诱导的糖毒性模型中出现胰岛素分泌受损，同时细胞核中FoxO1定位增加，而PDX1在胞浆中定位增加，这可能是由于糖毒性模型的胰岛β细胞中精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMT1)表达升高，而PRMT1可以增强FoxO1的甲基化进而延长在细胞核中定位，促使PDX1核外排至胞浆无法发挥其促进胰岛素表达的作用[36]。以上研究表明FoxO1通过对PDX1的多种调控，影响着胰岛β细胞的增殖及合成胰岛素等过程。

3.2.3 FoxO1 与 CASK

研究表明 FoxO1 可以抑制钙/钙调蛋白依赖性丝氨酸蛋白激酶

chinaXiv:201802.00668v1

（calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase，CASK）转录过程进而影响胰岛素的分泌过程。CASK 为膜相关鸟苷酸激酶（membrane-associated guanylate kinase , MAGUK）家族的一员，是进化上高度保守的多结构域脚手架蛋白，通过其不同的结构域与多种蛋白相互作用结合，形成复合物执行特定的生物学功能，参与调控神经系统的形成，突触蛋白的正确运输和靶向等过程[37]。CASK 在胰岛组织以及胰岛β细胞系中高表达，在胰岛素分泌过程中发挥着重要的作用。在原代胰岛以及 INS-1 细胞中基因敲除 CASK 后胰岛素释放能力下降，而过表达 Cask 后则可以逆转棕榈酸导致的胰岛素分泌下降的现象；电镜观察结果显示，在原代胰岛中敲除 CASK 后，胰岛素囊泡在细胞膜上的铆定和释放过程收到了影响[38]。此外，CASK 的下调还抑制了葡萄糖刺激引起的细胞内钙离子内流过程，可能是通过对调控胞外钙离子内流及胰岛素分泌的关键复合物 Munc 18a-Mint-1 的功能影响，进而参与对胰岛素囊泡铆定及分泌过程的调控[39]。在棕榈酸诱导 INS-1 细胞的脂毒性模型中，出现了胰岛β细胞功能紊乱的现象，同时伴有 FoxO1 的蛋白水平降低及 CASK 的蛋白水平升高。染色质免疫共沉淀及荧光报告素酶结果显示 FoxO1 可以结合在 CASK 的 DNA 启动子区域抑制其表达[38]。在 2 型糖尿病发病过程中通常伴有脂毒性的发生，长期的高血脂症状态下，胰岛中的 FoxO1 则会下调 Cask 基因的表达从而影响胰岛素囊泡的铆定及分泌过程，导致β细胞功能紊乱。

3.2.4 FoxO1 与 Pdcd2l

Programmed cell death 2-like (Pdcd2l)因与程序性细胞死亡蛋白 2（programmed cell death 2, Pdcd2）具有相同的 C 端结构域因而得名，是一种功能尚未明确的高度保守的真核蛋白[40]。Pdcd2 被认为与细胞的增殖分化及凋亡有关，Pdcd2l 因为同样具有 Pdcd2_C 结构域所以也被认为具有类似 Pdcd2 的生物活性[41,42]。研究表明在 HEK293 细胞中过表达 Pdcd2l 将会抑制细胞增殖[43]，过表达 Pdcd2l 可以增加 TNF-α释放进而参与炎性过程[44]。在棕榈酸诱导的 INS-1 以及 MIN6 细胞中，出现了明显的细胞凋亡现象，同时伴随着 Pdcd2l 蛋白表达升高，ChIP-PCR 结果表明 FoxO1 可以与 *Pdcd2l* 基因的启动子结合激活其转录活性，并且在棕榈酸处理过的β细胞中二者的结合进一步增强，过表达 FoxO1 时 Pdcd2l 的 mRNA 水平增加，而抑制 FoxO1 表达时则会阻断棕榈酸诱导的 Pdcd2l 表达增加，与此同时，

chinaXiv:201802.00668v1

ChinaXiv合作期刊

过表达 Pdcd2l 时会加重棕榈酸导致的β细胞凋亡程度[45]。以上研究结果表明，FoxO1 通过激活 Pdcd2l 在β细胞凋亡进程中发挥着重要的作用。

4 小结与展望

在肥胖胰岛素抵抗致 2 型糖尿病的发病过程中，伴随着发生β细胞代谢灵活性受损及胰岛β细胞代偿向失代偿转化，导致胰岛β细胞功能受损，最终导致胰岛β细胞衰竭，且无论采取怎样的治疗方式都无法阻止β细胞功能和数量的下降[46]。如何在早期保护β细胞维持其正常生理功能已经成为越来越多研究者关注的焦点。FoxO1 广泛参与调控细胞的增殖、分化、自噬以及线粒体功能等多种信号通路的调控，在胰岛β细胞功能稳态中也发挥着重要作用[47]。FoxO1 一方面作为细胞核代谢信号关键因子下调线粒体膜转运体，干预脂质氧化信号通路抑制线粒体β氧化，增加葡萄糖氧化，参与胰岛β细胞代谢灵活性调控；另一方面 FoxO1 通过调节其下游多种靶基因表达，影响胰岛β细胞增殖凋亡，对葡萄糖的敏感性以及胰岛素合成分泌过程，调控胰岛β细胞代偿到失代偿期的进程。综上，FoxO1 在调节胰岛β细胞代谢灵活性以及失代偿进程中起到了重要作用，以 FoxO1 为靶点进一步对胰岛β细胞胰岛素抵抗发生发展进行探究，为从多个角度减缓胰岛素抵抗致 2 型糖尿病的发病进程提供关键靶点，基于此研发或挖掘新型药物对于糖尿病的防治研究具有广阔前景。

参考文献

[1] Mugabo Y, Zhao S, Lamontagne J, et al. Metabolic fate of glucose and candidate signaling and excess-fuel detoxification pathways in pancreatic β-cells. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(18):7407-7422.

[2] Mulder H. Metabolic coupling in pancreatic beta cells: lipolysis revisited. Diabetologia, 2016, 59(12): 2510-2513.

[3] Zhang S, McMillan RP, Hulver MW, et al. Chickens from lines selected for high and low body weight show differences in fatty acid oxidation efficiency and metabolic flexibility in skeletal muscle and white adipose tissue. International Journal of Obesity, 2014, 38(10): 1374-1382.

[4] Bround MJ, Wambolt R, Luciani DS, et al. Cardiomyocyte ATP Production, Metabolic Flexibility, and Survival Require Calcium Flux through Cardiac Ryanodine Receptors in Vivo. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(26): 18975-18986.

[5] Gopal K, Saleme B, Al Batran R, et al. FoxO1 regulates myocardial glucose oxidation rates via transcriptional control of pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2017, 313(3): H479-H490.

[6] Kitamura T, Ido Kitamura Y. Role of FoxO Proteins in Pancreatic beta Cells. Endocrine Journal, 2007, 54(4): 507-515.

chinaXiv:201802.00668v1

ChinaXiv合作期刊

[7] Murtaza G, Khan AK, Rashid R, et al. FOXO Transcriptional Factors and Long-Term Living. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017,2017: 3494289.

[8] Kandula V, Kosuru R, Li H,et al. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Cardiovascular Diabetology, 2016,15: 44.

[9] Kim CG, Lee H, Gupta N, et,al. Role of Forkhead Box Class O proteins in cancer progression and metastasis. Seminars in Cancer Biology, 2017

[10] Tsuchiya K, Ogawa Y. Forkhead box class O family member proteins: The biology and pathophysiological roles in diabetes. Journal of Diabetes Investigation, 2017,8(6): 726-734.

[11] Song MY, Wang J, Ka SO, et al. Insulin secretion impairment in Sirt6 knockout pancreatic beta cells is mediated by suppression of the FoxO1-Pdx1-Glut2 pathway. Scientific Reports, 2016,6: 30321.

[12] Xing Y-q, Li A, Yang Y, et al. The regulation of FOXO1 and its role in disease progression. Life Sciences, 2018,193(Supplement C): 124-131.

[13] Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. Cell metabolism, 2017, 25(5):1027-1036

[14] Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SR. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. Cell metabolism, 2013, 18(2): 162-85.

[15] Rutter Guy A, Pullen Timothy J, Hodson David J, et al. Pancreatic β-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. Biochemical Journal, 2015,466(2): 203-218.

[16] Haeusler RA, Hartil K, Vaitheesvaran B, et al. Integrated control of hepatic lipogenesis versus glucose production requires FoxO transcription factors. Nature Communications, 2014, 5: 5190.

[17] Talchai SC, Accili D. Legacy Effect of Foxo1 in Pancreatic Endocrine Progenitors on Adult β-Cell Mass and Function. Diabetes. 2015, 64(8):2868-2879.

[18] Lee S, Dong HH. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. Journal of Endocrinology, 2017,233(2): R67-R79.

[19] Kim-Muller JY, Kim YJ, Fan J, et al. FoxO1 Deacetylation Decreases Fatty Acid Oxidation in beta-Cells and Sustains Insulin Secretion in Diabetes. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(19): 10162-10172.

[20] Palmieri F. Mitochondrial transporters of the SLC25 family and associated diseases: a review. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2014, 37(4), 565–575

[21] Palmieri F. The mitochondrial transporter family (SLC25): physiological and pathological implications. Pflugers Archiv, 2004, 447(5): 689-709.

[22] Kim-Muller JY, Zhao S, Srivastava S, et al. Metabolic inflexibility impairs insulin secretion and results in MODY-like diabetes in triple FoxO-deficient mice. Cell metabolism, 2014, 20(4): 593-602.

[23] 潘长玉. 胰岛β细胞与胰岛素分泌——可塑性与失代偿. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(2): 2c-1-2c-3.

Pan CY. Pancreatic β-cell and insulin secretion——plasticity and decompensation?. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2009, 25(2): 2c-1-2c-3.

[24] Roberto Salvi, Amar Abderrahmani. Decompensation of-cells in diabetes: When pancreatic-cells are on ICE(R). Journal of Diabetes Research, 2014, 2014:768024.

chinaXiv:201802.00668v1

[25] Accili D, Talchai SC, Kim-Muller JY, et al. When beta-cells fail: lessons from dedifferentiation. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2016, 18(Suppl 1): 117-22.

[26] Zhang T, Kim DH, Xiao X, et al. FoxO1 Plays an Important Role in Regulating beta-Cell Compensation for Insulin Resistance in Male Mice. Endocrinology, 2016,157(3): 1055-1070.

[27] Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, et al. FoxO1 as a double-edged sword in the pancreas: analysis of pancreas- and β-cell-specific FoxO1 knockout mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2012,302(5): E603-E613.

[28] Baba S, Ueno Y, Kikuchi T, et al. A Limonoid Kihadanin B from Immature Citrus unshiu Peels Suppresses Adipogenesis through Repression of the Akt-FOXO1-PPARγ Axis in Adipocytes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016,64(51): 9607-9615.

[29] Gupta D, Leahy AA, Monga N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and its target genes are downstream effectors of FoxO1 protein in islet beta-cells: mechanism of beta-cell compensation and failure. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(35): 25440-9.

[30] Panten U, Willenborg M, Schumacher K, et al. Acute metabolic amplification of insulin secretion in mouse islets is mediated by mitochondrial export of metabolites, but not by mitochondrial energy generation. Metabolism, 2013, 62(10): 1375-86.

[31] MacDonald MJ, Longacre MJ, Langberg EC, et al. Decreased levels of metabolic enzymes in pancreatic islets of patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 2009, 52(6): 1087-91.

[32] Pachera N, Papin J, Zummo FP, et al. Heterozygous inactivation of plasma membrane Ca(2+)-ATPase in mice increases glucose-induced insulin release and beta cell proliferation, mass and viability. Diabetologia, 2015, 58(12): 2843-50.

[33] Kono T, Ahn G, Moss DR, et al. PPAR-gamma activation restores pancreatic islet SERCA2 levels and prevents beta-cell dysfunction under conditions of hyperglycemic and cytokine stress. Molecular Endocrinology, 2012, 26(2): 257-71.

[34] Hayes HL, Zhang L, Becker TC, et al. A Pdx-1-Regulated Soluble Factor Activates Rat and Human Islet Cell Proliferation. Molecular and Cellular Biology, 2016,36(23): 2918-2930.

[35] Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, et al. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. Stem Cell Research & Therapy, 2017,8: 240.

[36] Lv L, Chen H, Sun J, et al. PRMT1 promotes glucose toxicity-induced β cell dysfunction by regulating the nucleo-cytoplasmic trafficking of PDX-1 in a FOXO1-dependent manner in INS-1 cells. Endocrine, 2015,49(3): 669-682.

[37] Huang T-N, Hsueh Y-P. Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK), a protein implicated in mental retardation and autism-spectrum disorders, interacts with T-Brain-1 (TBR1) to control extinction of associative memory in male mice. Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN, 2017,42(1): 37-47.

[38] Wang Y, Lin H, Hao N,et al. Forkhead box O1 mediates defects in palmitate-induced insulin granule exocytosis by downregulation of calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase expression in INS-1 cells. Diabetologia, 2015,58(6): 1272-1281.

[39] 郝娜娜,王天元,王尧等.钙/钙调蛋白依赖性丝氨酸蛋白激酶在胰岛素囊泡分泌过程中的作用.中华糖尿病杂志,2016,8(11):677-680.

chinaXiv:201802.00668v1

ChinaXiv合作期刊

Hao NN, Wang TY, Wang Y,et al.Role of Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase in insulin granules secretion. Chinese Journal of Diabetes, 2016,8(11):677-680.

[40] Landry-Voyer A-M, Bilodeau S, Bergeron D, et al. Human PDCD2L Is an Export Substrate of CRM1 That Associates with 40S Ribosomal Subunit Precursors. Molecular and Cellular Biology, 2016,36(24): 3019-3032.

[41] Kramer J, Granier CJ, Davis S, et al. PDCD2 Controls Hematopoietic Stem Cell Differentiation During Development. Stem Cells and Development, 2013,22(1): 58-72.

[42] Barboza N, Minakhina S, Medina DJ, et al. PDCD2 functions in cancer cell proliferation and predicts relapsed leukemia. Cancer Biology & Therapy, 2013,14(6): 546-555.

[43] Chen Q, Yan C, Yan Q, Feng L, Chen J, Qian K. The novel MGC13096 protein is correlated with proliferation. Cell Biochemistry and Function, 2008,26(2): 141-145.Chen Q, Yan CQ, Liu FJ, et al.

[44] Overexpression of the PDCD2-like gene results in Inhibited TNF-[alpha] production in activated Daudi cells. Human Immunology, 2008,69(4-5): 259.

[45] Yin Y, Yong W, Yu JN, et al. Pdcd2l Promotes Palmitate-Induced Pancreatic Beta-Cell Apoptosis as a FoxO1 Target Gene. PLOS ONE, 2016,11(11): e0166692.

[46] Prentki M, Matschinsky Franz M, Madiraju SRM. Metabolic Signaling in Fuel-Induced Insulin Secretion. Cell Metabolism, 2013,18(2): 162-185.

[47] Talchai SC, Accili D. Legacy Effect of Foxo1 in Pancreatic Endocrine Progenitors on Adult β-Cell Mass and Function. Diabetes, 2015,64(8): 2868-2879.

The role of FoxO1 in the impaired metabolic flexibility and decompensation progress of pancreatic beta cell

FENG Lin-jing[1], YV Yang[1], DU Hong-wei[1,2]

（1. School of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China）

Abstract It is well known that glucose and fatty acids are key metabolic substrates for pancreatic β-cells**.** Pancreatic β-cells secrete insulin by glucose stimulating to keep blood glucose levels within a homeostatic range. When insulin resistance occurs, β cell metabolic flexibility has become the first victim of pancreatic β-cell dysfunction. Compensation to decompensation of pancreatic β-cells is the key for the development of obesity insulin resistance to type 2 diabetes. Nuclear transcription factor FoxO1 (forkhead box O1) belongs to the Fox family, which is widely expressed in pancreatic β cells. FoxO1 is a key regulator of the insulin-signaling pathway, and is reported to play important roles in pancreatic β cell differentiation, proliferation, apoptosis and stress resistance. In view of the key role of FoxO1

chinaXiv:201802.00668v1

ChinaXiv合作期刊

in the maintenance of pancreatic β-cell function, an overview focused on the role of FoxO1 in the impaired metabolic flexibility and decompensation progress of pancreatic beta cells is provided.

Key words pancreatic β-cells; FoxO1; metabolic flexibility; decompensation; obesity; T2DM

chinaXiv:201802.00668v1